



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2023. március 10.
EMA/142279/2023

Az EMA megerősíti a krónikus gyulladós betegségek esetében alkalmazott Janus-kináz inhibitorok súlyos mellékhatásai kockázatának minimalizálására irányuló intézkedéseket

2023. január 23-án az EMA emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel foglalkozó bizottsága (CHMP) jóváhagyta a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság (PRAC) által a számos krónikus gyulladós betegség kezelésére alkalmazott Janus-kináz (JAK) inhibitorok súlyos mellékhatásai kockázatának minimalizálására vonatkozóan javasolt intézkedéseket. Ezen mellékhatások közé tartoznak a szív- és érrendszeri betegségek, a vérrögök, a rdaganatok és a súlyos fertőzések.

Ezek a gyógyszerek csak akkor alkalmazhatók az alábbi betegeknél, ha nem állnak rendelkezésre megfelelő kezelési alternatívák: 65 éves vagy idősebb betegek, akik fokozottan kitétek a súlyos kardiovaszkuláris problémák (például szívroham vagy sztrók) kockázatának, továbbá akik dohányoznak vagy hosszú ideig dohányoztak, valamint akiknél fokozott a daganatos megbetegedés kockázata.

A JAK-inhibitorokat körültekintően kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél a fent felsoroltakon kívül a tüdőben és a mélyvénákban kialakuló vérrögök (vénás tromboembólia, VTE) kockázati tényezői állnak fenn. Továbbá, amennyiben lehetséges, csökkenteni kell az adagokat a VTE, a daganat vagy jelentős szív- és érrendszeri problémák kockázatának kitétt betegcsoportok esetében.

Az ajánlásokat a rendelkezésre álló adatok felülvizsgálatát követően fogalmazták meg, beleértve a JAK-gátló Xeljanz (tofacitinib) klinikai vizsgálatának¹ végső eredményeit, valamint az Olumiant-tal végzett megfigyeléses vizsgálat előzetes eredményeit. A felülvizsgálat során a reumatológusokból, bőrgyógyászokból, gasztroenterológusokból és betegképviselőkből álló szakértői csoport tanácsait is figyelembe vették.

A felülvizsgálat megerősítette, hogy a Xeljanz növeli a súlyos szív- és érrendszeri problémák, a daganat, a VTE, a súlyos fertőzések és a halál kockázatát a TNF-alfa inhibitorok osztályába tartozó gyógyszerekkel összehasonlítva. Az EMA arra a következtetésre jutott, hogy ezek a biztonságossági megállapítások a JAK-inhibitorok összes engedélyezett alkalmazására vonatkoznak krónikus gyulladós betegségek esetében (reumatoid arthritisz, arthritisz pszoriatika, juvenilis idiopátiás arthritisz, axiális spondiloarthritisz, kolitisz ulceróza, atópiás dermatitisz és alopecia areata).

¹ Ytterberg SR, et al. A tofacitinib alkalmazásával kapcsolatos kardiovaszkuláris és daganatos betegségek kockázata reumatoid arthritisz esetén. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)



A krónikus gyulladós betegségek kezelésére használt JAK-inhibitorokra vonatkozó kísérőiratokat aktualizálják az új ajánlásokkal és figyelmeztetésekkel. Emellett a betegeknek és az egészségügyi szakembereknek szánt oktatási anyagokat ennek megfelelően módosítani fogják.

Tájékoztató a betegek számára

- A krónikus gyulladós betegségek kezelésére alkalmazott Janus-kináz (JAK) inhibitorokról megállapították, hogy a TNF-alfa inhibitorokkal összehasonlítva növelik a jelentős kardiovaszkuláris problémák (például szívroham vagy sztrók), a daganat, a tüdőben, illetve a mélyvénákban kialakuló vérrögök, a súlyos fertőzések és a halál kockázatát.
- Ezeket a JAK-gátlókat (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq és Jyseleca) a következő krónikus gyulladós betegségek közül egy vagy több kezelésére alkalmazzák: reumatoid arthritisz, arthritisz pszoriatica, juvenilis idiopátiás arthritisz, axiális spondiloarthritisz, kolitisz ulceróza, atópiás dermatitisz és alopecia areata.
- Ha Ön 65 éves vagy annál idősebb, nagyobb a kockázata a súlyos szív- és érrendszeri problémáknak vagy a daganatnak, vagy ha Ön dohányzik vagy a múltban hosszú időn át dohányzott, ezeket a gyógyszereket csak akkor szabad felírni Önnek, ha nem állnak rendelkezésre megfelelő kezelési alternatívák.
- Ha Önnél bizonyos kockázati tényezők állnak fenn, kezelőorvosa csökkentheti a JAK-inhibitor adagját, vagy a gyulladós betegségtől és az Ön által szedett JAK-inhibitorától függően változtathat a terápián.
- Ha a kezelés bármely szakaszában mellkasi fájdalmat vagy szorító érzést tapasztal (amely átterjedhet a karokra, az állra, a nyakra és a hátra), légszomjat, hideg verejtékezést, ájulásszerű érzést, hirtelen szédülést, kar- és lábgyengeséget vagy beszédzavarokat észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához.
- Vizsgálja meg rendszeresen a bőrét, és tájékoztassa kezelőorvosát, ha új elváltozást észlel.
- Ha bármilyen kérdése van a kezeléssel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

- Az EMA felülvizsgálata megállapította, hogy a TNF-alfa inhibitorokkal összehasonlítva a krónikus gyulladós rendellenességek (reumatoid arthritisz, arthritisz pszoriatica, juvenilis idiopátiás arthritisz, axiális spondiloarthritisz, kolitisz ulcerosa, atópiás dermatitisz és alopecia areata) kezelésére használt Janus-kináz (JAK) inhibitorok a súlyos nemkívánatos szív- és érrendszeri események (MACE), a vénás thromboembolia (VTE), a rosszindulatú elváltozások, a súlyos fertőzések és az összességében magasabb kockázatához kapcsolódnak.
- A felülvizsgálat magában foglalta a Xeljanz² JAK-inhibitor (tofacitinib) nyílt indikációjú klinikai vizsgálatának (ORAL felügyeleti vizsgálat) végeredményét olyan betegek esetében, akiknél a reumatoid arthritisz és a kardiovaszkuláris betegségek kockázati tényezői állnak fenn, akiknél a Xeljanz esetében magasabb kockázatot állapítottak meg, mint a TNF-alfa inhibitorok esetében.
- Egy másik JAK-inhibitor, az Olumiant (baricitinib) alkalmazásával végzett megfigyeléses vizsgálat (B023) előzetes megállapításai szintén a MACE és a VTE megnövekedett kockázatára utalnak az

² Ytterberg SR, et al. A tofacitinib alkalmazásával kapcsolatos kardiovaszkuláris és daganatos betegségek kockázata reumatoid arthritisz esetén. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

Olumiant-tal kezelt reumatoid artritiszben szenvedő betegeknél, szemben a TNF-alfa inhibitorokkal kezelt betegeknél.

- Az EMA arra a következtetésre jutott, hogy az azonosított kockázatok a krónikus gyulladós betegségek kezelésére engedélyezett összes JAK-inhibitorra vonatkoznak.
- Ezeket a gyógyszereket (Xeljanz, Cibinqo, Olumaint, Rinvoq és Jyseleca) csak az alábbi betegeknél szabad alkalmazni, ha nem állnak rendelkezésre megfelelő alternatív kezelési lehetőségek: 65 éves vagy idősebb betegek, jelenleg vagy korábban hosszú ideig dohányzó betegek, akiknek a kórtörténetében ateroszklerotikus szív- és érrendszeri betegség vagy egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényező szerepel, illetve akiknél egyéb rosszindulatú elváltozások kockázati tényezői állnak fenn. A fent felsoroltaktól eltérő, a VTE ismert kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél is körültekintő alkalmazás javasolt.
- Ha az ilyen kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél JAK-inhibitorok szükségesek, a gyógyszertől, a javallattól és a specifikus kockázati tényezőtől függően alacsonyabb adag is alkalmazható.
- Az egészségügyi szakembereknek meg kell beszélniük betegeikkel a JAK-inhibitorokkal kapcsolatos kockázatokat.
- Ajánlatos, hogy az egészségügyi szakemberek időszakosan megvizsgálják a betegeik bőrét, ellenőrizve a bőrrák jelenlétét, különösen a bőrrák kockázatának kitett betegek esetében.
- A gyógyszert várhatóan felíró összes egészségügyi szakember levelet fog kapni, amelyben tájékoztatják a felülvizsgálat eredményéről. A kezelésre vonatkozó teljes körű ajánlásokat beemelik az érintett készítmények aktualizált alkalmazási előírásába és oktatási anyagaiba.

További információk a készítményekről

A jelen felülvizsgálat tárgyát képező Janus-kináz inhibitorok a Cibinqo (abrocitinib), a Jyseleca (filgotinib), az Olumiant (baricitinib), a Rinvoq (upadacitinib) és a Xeljanz (tofacitinib) voltak. Ezeket a gyógyszereket több krónikus gyulladós betegség (reumatoid artritisz, artritisz pszoriatika, juvenilis idiopátiás artritisz, axiális spondiloartritisz, kolitisz ulcerosa, atopiás dermatitisz és alopecia areata) kezelésére alkalmazzák. Az ezekben a gyógyszerekben található hatóanyagok a Janus-kinázok néven ismert enzimek működésének gátlásával fejtik ki hatásukat. Ezek az enzimek fontos szerepet játszanak az említett betegségek esetén fellépő gyulladás folyamatában. Az enzimek működésének gátlása révén a gyógyszerek segítenek csökkenteni a gyulladást és a betegségek egyéb tüneteit.

Bizonyos JAK-inhibitorokat (Jakavi és Inrebic) mieloproliferatív betegségek kezelésére alkalmaznak; a felülvizsgálat nem terjedt ki ezekre a gyógyszerekre. A felülvizsgálat nem terjedt ki az Olumiant Covid19 rövid távú kezelésében történő alkalmazására sem, amelyet az EMA annak idején [értékelte](#).

További információ az eljárásról

A gyulladós betegségek kezelése terén alkalmazott JAK-gátlók felülvizsgálatát az Európai Bizottság kérésére kezdeményezték a [726/2004/EK rendelet 20. cikke alapján](#).

A felülvizsgálatot a farmakovigilancia-kockázateértékelési bizottság (PRAC), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek biztonságossági kérdéseinek értékeléséért felelős bizottság végezte, amely 2022.

október 27-én ajánlásokat fogalmazott meg. A PRAC ajánlások továbbításra kerültek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP), amely felelős az emberi felhasználásra szánt gyógyszereket érintő kérdésekben, és amely elfogadta az Ügynökség állásfoglalását. 2022. októberi ajánlásának további felülvizsgálatát követően a PRAC 2023. január 12-én egy újabb változatot adott ki az eljárás által érintett gyógyszerekre vonatkozó adagolási ajánlások további összehangolása érdekében. A PRAC felülvizsgált ajánlásait továbbították a CHMP-nek, amely elfogadta az Ügynökség véleményét. A CHMP véleményét továbbították az Európai Bizottságnak, amely 2023. március 10-én végleges, jogilag kötelező erejű határozatot adott ki, amely valamennyi uniós tagállamban alkalmazandó.